

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USP10)**



REC'D 26 JUN 2000

WIPO PCT

EUa/ Priority  
Doc.  
E. Ullrich  
3-3-03  
DE 00/1485

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**PRIORITY DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

**Aktenzeichen:** 199 23 587.2

**Anmeldetag:** 22. Mai 1999

**Anmelder/Inhaber:** Forschungszentrum Jülich GmbH,  
Jülich/DE

**Bezeichnung:** Computer zur Auswertung von Daten aus  
Messungen von kernmagnetischer Reso-  
nanz, mit dem Computer ausgestatteter  
Kernresonanztomograph sowie Verfahren  
zum Auswerten von Daten aus Messungen  
von kernmagnetischer Resonanz

**IPC:** G 01 R 33/54

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

München, den 08. Juni 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

*Weller*

Wehner

## Beschreibung

~~Computer zur Auswertung von Daten aus Messungen von kernmagnetischer Resonanz, mit dem Computer ausgestatteter Kernresonanztomograph sowie Verfahren zum Auswerten von Daten aus Messungen von kernmagnetischer Resonanz~~

Die Erfindung betrifft einen Computer zur Auswertung von Daten aus Messungen von kernmagnetischer Resonanz, wobei die Daten wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe enthalten.

Die Erfindung betrifft ferner einen Kernresonanztomographen und ein ~~Verfahren zum Auswerten von Daten aus Messungen von kernmagnetischer Resonanz, wobei wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe ermittelt wird.~~

Die kernmagnetische Kernresonanz (Nuclear Magnetic Resonance - NMR) wird dazu eingesetzt, ein Kontrastbild eines Objekts oder eine spektroskopische Information über eine Substanz zu erhalten. Magnetresonanz-Bildgebung (Magnetic Resonance Imaging - MRI) und Magnetresonanzspektroskopie (Magnetic Resonance Spectroscopy - MRS) machen es möglich, eine regionale Hämodynamik mit Veränderungen in Blutvolumina und Blutzuständen sowie Änderungen des Stoffwechsels in vivo in Abhängigkeit von einer Gehirnaktivität zu untersuchen, siehe: S. Posse et. al.: Functional Magnetic Resonance Studies of Brain Activation, Seminars in Clinical Neuropsychiatry, Vol. 1, No 1, 1996, p. 76-88.

Insbesondere in der medizinischen Forschung besteht ein Bedürfnis, Informationen über die Gehirnaktivität mittels Messungen von Blutfluß oder Deoxyhämoglobinkonzentrationsänderungen zu erlangen. Die

neuronale Aktivierung äußert sich in einer Zunahme des Blutflusses in aktivierten Gehirnnarealen, wobei es zu einer Abnahme der Deoxyhämoglobinkonzentration kommt.

Deoxyhämoglobin (DOH) ist ein paramagnetischer Stoff, welcher die Magnetfeldhomogenität verringert und damit die Signalrelaxation beschleunigt. Sinkt die DOH-Konzentration aufgrund einer einen Blutfluß auslösenden Gehirnaktivität, so wird die Signalrelaxation in den aktiven Arealen des Gehirns moduliert. Angeregt werden in erster Linie die Protonen des Wasserstoffes im Wasser. Eine Lokalisation von

Gehirnaktivität wird ermöglicht, indem eine Untersuchung mit funktionalen NMR-Methoden angewendet wird, welche das NMR-Signal mit einer Zeitverzögerung (Echo-Zeit) messen. Dies wird auch als suszeptibilitätsempfindliche Messung

bezeichnet. Der biologische Wirkmechanismus ist in der Literatur unter dem Namen BOLD-Effekt (Blood Oxygenation Level Dependence - Effekt) bekannt und führt bei suszeptibilitätsempfindlichen magnetischen Resonanzmessungen bei einer Feldstärke eines statischen Magnetfeldes von zum

Beispiel 1,5 Tesla bis zu ca. 10%igen Schwankungen der Bildhelligkeit in aktivierten Hirnregionen. Anstelle des endogenen Kontrastmittels DOH können auch andere

Kontrastmittel treten, die eine Änderung in der Suszeptibilität hervorrufen. Durch NMR-Bildgebungsmethoden werden Schichten oder Volumina selektiert, die unter dem geeigneten Einstrahlen von Hochfrequenzimpulsen und dem Anlegen von magnetischen Gradientenfeldern ein Meßsignal liefern, welches digitalisiert und in einem zwei- oder dreidimensionalen Feld im Meßcomputer gespeichert wird.

Aus den aufgenommenen Rohdaten wird durch eine zwei- oder mehrdimensionale Fourier-Transformation die gewünschte Bildinformation gewonnen (rekonstruiert).

Ein rekonstruiertes Schichtbild besteht aus Pixeln (= Picture element = Bildelement), ein Volumendatensatz aus Voxeln (= Volume element = Volumenelement). Ein Pixel ist ein  
5 zweidimensionales Bildelement, beispielsweise ein Quadrat. Das Bild ist aus den Pixeln zusammengesetzt. Ein Voxel ist ein dreidimensionales Volumenelement, beispielsweise ein Quader, der - meßtechnisch bedingt - keine scharfen Grenzen aufweist. Die Abmessungen eines Pixels liegen in der  
10 Größenordnung von  $1\text{mm}^2$ , die eines Voxels von  $1\text{mm}^3$ . Die Geometrien und Ausdehnungen können variabel sein.

Da aus experimentellen Gründen bei Schichtbildern niemals von einer streng zweidimensionalen Ebene ausgegangen werden kann,  
15 wird häufig auch hier der Begriff Voxel verwendet, welcher berücksichtigt, daß die Bildebenen eine Ausdehnung in die dritte Dimension haben.

Durch Vergleich des gemessenen Signalverlaufs in jedem Pixel  
20 mit dem zeitlichen Verlauf einer Modellfunktion, kann eine Stimulus-spezifische neuronale Aktivierung detektiert und räumlich lokalisiert werden. Ein Stimulus kann zum Beispiel ein somatosensorischer, akustischer, visueller oder  
olfaktorischer Reiz sowie eine mentale oder motorische  
25 Aufgabe sein. Die Modellfunktion, beziehungsweise die Modell-Zeitreihe, beschreibt die erwartete Signaländerung des magnetischen Resonanzsignals infolge neuronaler Aktivierung. Diese können zum Beispiel mittels empirischer Regeln aus einem Paradigma des jeweiligen Experiments abgeleitet werden.  
30 Wesentlich ist es, eine zeitliche Verzögerung der Modellfunktion gegenüber dem Paradigma zu berücksichtigen (träge Reaktion des Blutflusses auf neuronale Aktivierung).

Es ist bereits bekannt, wie Gehirnaktivierung durch Aktivierungsbilder dargestellt werden kann, die aus kernspintomographischen Daten gewonnen wurden. Die Berechnung und Wiedergabe der Aktivierungsbilder ist sogar in Echtzeit  
5 möglich, das heißt, ein Datensatz kann in ein Bild umgesetzt werden, bevor der nächste Datensatz gemessen wird. Der zeitliche Abstand beträgt dabei etwa 1 bis 3 Sekunden.

Eine derartige Berechnung und Wiedergabe der  
10 Aktivierungsbilder in Echtzeit ist in der US-Patentschrift 5 657 758 beschrieben. Dieses Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß es eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung ermöglicht.

15 Ein weiteres bekanntes Verfahren ist in den Artikeln . Jezzard, P. et al., Proc. SMRM 1993, p. 1392; Biswal, B. et al., MRM 34 (1995) p. 537 und Purdon, P. et al., Proc. ISMRM 1998, p. 253, dargestellt. Bei diesem Verfahren werden ein Meßsignal und ein Paradigma der Messung eingesetzt. Beide  
20 Signale werden einer Fourier-Transformation unterzogen.

Die bekannten Verfahren werten eine Ähnlichkeit zwischen dem Signal des Paradigmas und der Meßdaten aus.

25 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein gattungsgemäßes Verfahren so durchzuführen, daß ein möglichst hohes Kontrast-Rauschverhältnis erzielt wird.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß ein  
30 gattungsgemäßer Computer so ausgestaltet wird, daß der Computer mit wenigstens einem Auswertemittel arbeitet, wobei das Auswertemittel die Daten in wenigstens zwei Anteile separiert, die von einer Echozeit  $T_E$  auf unterschiedliche

Weise abhängen.

Die Erfindung sieht insbesondere vor, einen Computer zu schaffen, mit dem eine schnelle spektroskopische Bildgebungsmethode realisiert wird, die Änderungen der NMR-Signalrelaxation mit einer Zeitkonstante  $T_2^* = \frac{1}{R_2^*}$  an mehreren Zeitpunkten nach einer Anregung ermittelt.

Bei der spektroskopischen Bildgebungsmethode handelt es sich vorzugsweise um eine Echo-Planar-Bildgebungsmethode, insbesondere um eine wiederholte zweidimensionale Echo-Bildgebungsmethode, welche aus einer wiederholten Anwendung einer zweidimensionalen Echo-Planar-Bildkodierung besteht. Eine räumliche Kodierung erfolgt in einem möglichst kurzen Zeitraum, welcher während eines Signalabfalls mehrfach wiederholt wird und vorzugsweise 20 bis 100 ms beträgt. Durch die mehrfache Wiederholung der Echo-Planar-Kodierung während eines Signalabfalls wird ein Verlauf des Signalabfalls in der Abfolge von rekonstruierten Einzelbildern dargestellt.

20

Eine zweckmäßige konventionelle Echo-Planar-Methode wird als EPI (Echo-Planar-Imaging) bezeichnet. Eine vorteilhafte Implementierung der erfindungsgemäßen Methode erfolgt mit TURBO-PEPSI, wobei PEPSI für Proton-Echo-Planar-Spectroscopic-Imaging steht.

25

Die Anzahl der Bilder, welche während des Signalabfalls kodiert werden, ist abhängig von der Relaxationszeit und der Kodierungszeit  $\Delta t$  für ein Einzelbild.

30

Vorzugsweise wird der Computer zur Auswertung von Daten aus der kernmagnetischen Resonanztomographie eingesetzt, wobei



die Daten wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe enthalten und wobei die Daten in Anteile separiert werden, die von einer Echozeit  $T_E$  abhängen und in wenigstens einen anderen Bestandteil, der nicht von der Echozeit  $T_E$  abhängt und daß die Signale, die von der Echozeit  $T_E$  abhängen, als Aktivierungssignale erfaßt werden.

10 Eine Ermittlung eines Rauschsignals ist dadurch möglich, daß der Computer mit wenigstens einem Auswertemittel arbeitet, das die Daten in wenigstens einen Anteil separiert, der von einer Echozeit  $T_E$  abhängt und in wenigstens einen anderen Bestandteil, der nicht von der Echozeit  $T_E$  abhängt und wobei das Auswertemittel die Signale, die von der Echozeit  $T_E$  abhängen als Aktivierungssignale erfaßt.

15

Eine Separation verschiedener Bestandteile einer zu untersuchenden Funktion kann durch eine Ermittlung von Signalen, die eine unterschiedliche Abhängigkeit von der Echozeit  $T_E$  haben, festgestellt werden. So ist es  
20 beispielsweise möglich, eine Amplitude  $S_0$  von einer Zeitkonstanten  $T_2^*$  und /oder von einem Rauschsignal  $g$  zu separieren.

Außerdem betrifft die Erfindung einen  
25 Kernresonanztomographen, der wenigstens einen erfindungsgemäßen Computer enthält.

Die Erfindung sieht ferner vor, ein Verfahren zur Auswertung von Daten aus der kernmagnetischen Resonanztomographie, wobei  
30 wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe ermittelt wird, so durchzuführen, daß die Daten in wenigstens zwei Anteile mit einer voneinander verschiedenen Abhängigkeit von einer Echozeit  $T_E$  separiert werden.

Vorzugsweise wird das Verfahren so durchgeführt, daß Intensitätswerte der gemessenen Daten für gleiche Echozeiten in wenigstens zwei verschiedenen Aufnahmen des Relaxationssignals erfaßt werden und daß anschließend eine Abhängigkeit der Intensitätswerte von der Echozeit  $T_E$  erfaßt wird und daß das Relaxationssignal in Anteile separiert wird, die voneinander verschiedene Abhängigkeiten von der Echozeit  $T_E$  haben.

10

Es ist bevorzugt, das Verfahren so durchzuführen, daß das Relaxationssignal aufgeteilt wird in einen Anteil, der von einer Echozeit  $T_E$  abhängt und in wenigstens einen Anteil, der nicht von der Echozeit  $T_E$  abhängt und daß der Anteil, der von der Echozeit  $T_E$  abhängt, als ein Aktivierungssignal erfaßt wird.

15

Hierbei ist es besonders vorteilhaft, daß wenigstens ein Signal ermittelt wird, das proportional zu  $T_E \exp(-T_E/T_2^*)$  ist, wobei der Wert von  $T_2^*$  insbesondere durch eine vorzugsweise separate Fitprozedur an denselben Daten ermittelt wird.

20

Dabei ist es besonders zweckmäßig, daß  $T_2^*$  mittels der Formel  $S = S_0 \exp(-T_E/T_2^*) + g$  berechnet wird.

25

Ferner ist es vorteilhaft, das Verfahren so durchzuführen, daß statistische Schwankungen von  $\Delta T_2^*$  ermittelt werden.

30

Hierbei ist es besonders zweckmäßig, daß eine Standardabweichung  $\sigma(\Delta T_2^*)$  berechnet wird.

Es ist weiterhin vorteilhaft, daß ein Quotient  $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$  gebildet und als Maßstab für eine Aktivität erfaßt wird.

5 Dabei ist es besonders zweckmäßig, daß eine statistische Abweichung einer Startintensität  $S_0$  ermittelt wird.

Hierbei ist es vorteilhaft, daß eine Standardabweichung  $\sigma(S_0)$  berechnet wird.

10 Dabei ist es bevorzugt, daß ein Quotient  $\sigma(S_0)/S_0$  berechnet wird.

Es ist besonders bevorzugt, das Verfahren so durchzuführen, daß eine statistische Schwankung von einem Rauschsignal  $g$  15 ermittelt wird.

Dabei ist es besonders vorteilhaft, daß eine Standardabweichung  $\sigma(g)$  von  $g$  gebildet wird.

20 Ferner wird das Verfahren bevorzugt so durchgeführt, daß die aufgenommenen Daten in einem wenigstens zwei-dimensionalen Feld erfaßt werden, wobei eine Feldachse (DTE) Echozeiten  $T_E$  erfaßt und wobei eine andere Feldachse (DTR) Wiederholungen von Anregungen in einem zeitlichen Abstand von  $T_R$  wiedergibt.

25

Hierbei ist es besonders zweckmäßig, daß  $\sigma(\Delta T_2^*)$  und  $\sigma(g)$  durch nachfolgende Schritte bestimmt werden:

- 30 (i) Anpassen von über die andere Feldachse (DTR) gemittelten Signalen an einen exponentiellen Zerfall in Abhängigkeit von der einen Feldachse (DTE) und Bestimmung von  $S_0$  und  $T_2^*$ ;
- (ii) Berechnung von  $\sigma(\Delta S_0)$ ,  $\sigma(\Delta T_2^*)$  und  $\sigma(g)$  für mehrere

Voxel und verschiedene  $T_E$  mit anschließender Mittelung dieser Werte über wenigstens eine zu untersuchende Region (ROI);

(iii) ~~Anpassen von~~

$$\frac{\sigma(\Delta S)}{S_0} = \left\{ \left[ \left( \frac{T_E}{T_2^*} \right)^2 \left( \frac{\sigma(\Delta T_2^*)}{T_2^*} \right)^2 + \left( \frac{\sigma(\Delta S_0)}{S_0} \right)^2 - 2 \frac{T_E}{T_2^*} \frac{\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle}{S_0 T_2^*} \right] e^{-2T_E/T_2^*} + \left( \frac{\sigma(g)}{S_0} \right)^2 \right\}^{1/2}$$

und Ermittlung von  $\sigma(\Delta S)/S_0$  als Funktion von  $T_E$ .

10 Hierbei ist es besonders vorteilhaft, ~~daß bei Anpassen von~~  
 $\sigma(\Delta S)/S_0$  ~~der Ausdruck~~  $\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle = 0$  ~~gesetzt wird.~~

Weitere Vorteile, Besonderheiten und zweckmäßige Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den

15 Unteransprüchen und der nachfolgenden Darstellung bevorzugter Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand von Beispielsrechnungen, Zeichnungen und einer Tabelle.

Von den Zeichnungen zeigt:

Fig. 1 Multiecho-Sequenz mit mehreren Meßsequenzen, die jeweils einer Spinanregung (\*) folgen und mit Erfassung von mehreren Echozeiten  $T_E$ ,

25 Fig. 2 ~~eine Prinzipskizze zur Veranschaulichung~~ einer Methode des separaten Verarbeitens von Daten für jede der Echozeiten,

Fig. 3 ein experimentelles Unterschiedssignal einer funktionalen Relaxationszeitänderung in einem

ausgewählten Bildelement in Abhängigkeit von der  
Meßzeit nach einer Signalanregung,

Fig. 4  $\Delta S$  aus verschiedenen Voxeln gemittelt über einige  
wenige ROIs als Funktion von  $T_E$  für 2  
repräsentative Personen,

Fig. 5 in einem oberen Teilbild eine Detektion von  
Hirnaktivierung in vier Schritten mittels einer  
konventionellen Bildgebungsmethode und in einem  
unteren Teilbild eine Detektion von Hirnaktivierung  
mit Hilfe eines erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die Tabelle zeigt eine Zusammenfassung von experimentellen  
Beispieldaten.

In Fig. 1 ist eine Multiecho-Sequenz mit mehreren  
Meßsequenzen, die jeweils einer Spinanregung (\*) folgen und  
mit Erfassung von mehreren Echozeiten  $T_E$  dargestellt.

Die Meßsequenzen der Multiecho-Sequenz wurden mit der Turbo-  
PEPSI-Methode ermittelt. Jede der Meßsequenzen enthält zwölf  
Echosignale mit Echozeiten, die zwischen 12 und 213 ms  
liegen. Die Echozeiten wurden jeweils als ein 18,3 ms  
dauerndes Zeitintervall  $\Delta T_E$  erfaßt.

Die angegebenen Werte für die Echozeiten und die  
Zeitintervalle werden jeweils an die Geschwindigkeit der  
Datenverarbeitung angepaßt. Insbesondere können bei einer  
weiteren Verbesserung der Scannertechnologie die Anzahl der  
Echosignale erhöht und die Zeitintervalle  $\Delta T_E$  verkürzt  
werden.

In Fig. 2 ist eine Prinzipskizze dargestellt, die zeigt, wie aus verschiedenen Meßsequenzen jeweils ein Signal zu einer ersten Echozeit beziehungsweise zu einer zweiten oder darauffolgenden Echozeit erfaßt wird.

5

Bei der in Fig. 3 dargestellten Kurve ist ein Meßsignal  $\sigma(S)$  in Abhängigkeit von der Echozeit erfaßt. Hierbei ist ein Prinzip mit einer Fitprozedur zur Aufteilung des Meßsignals  $\sigma(S)$  in Beiträge, die von  $T_2^*$  abhängen und in von  $T_E$

10 unabhängiges Rauschen dargestellt. Das Meßsignal  $\sigma(S)$  setzt sich zusammen aus einem Anteil, der von einer Amplitude  $S_0$  abhängt, aus einem Anteil, der von einer Relaxationszeit  $T_2^*$  abhängt und aus einem konstanten Rauschsignal  $g$ .

15 Die Erfindung sieht insbesondere vor, eine Unterscheidung zwischen Aktivierungssignalen und einem Rauschen durch eine Analyse eines zeitlichen Verlaufes der Meßdaten und/oder ihrer statistischen Verteilung zu gewinnen.

20 Eine experimentelle Überprüfung des erfindungsgemäßen Auswerteverfahrens erfolgt beispielsweise anhand von kernspintomographischen Untersuchungen des Gehirns von Versuchspersonen. In unmittelbarer Nähe des Gesichts der Versuchspersonen wurde eine Lichtquelle, insbesondere eine  
25 Matrix von Lumineszenzdiolen (Light Emitting Diode LED), positioniert und zu Signalblitzen angeregt. Die Anregungsfrequenz liegt bei 8 Hz. Ein Einwirken der Signalblitze erfolgt über ein mit einem Trägersignal eines Scanners synchronisiertes Zeitintervall von mehreren  
30 Sekunden, beispielsweise 5 Sekunden, an das sich ein etwa gleichlanges Ruheintervall anschließt. Bei dem Scanner handelt es sich um einen Vision 1,5 Tesla Ganzkörperscanner der Siemens Medical Systems, Erlangen, mit

Magnetfeldgradienten von 25 mT/m. Ein derartiger Scanner ist in der Lage, Gradientenfelder innerhalb von etwa 600  $\mu$ s umzuschalten.

- 5 Als spektroskopische Bildgebungsmethode wurde TURBO-PEPSI (Proton-Echo-Planar-Spectroscopic-Imaging) eingesetzt.

Eine Datenanpassung erfolgt gemäß der Exponentialfunktion:

$$S = S_0 e^{-T_E/T_2^*},$$

wobei ein nicht linearer Least-square-Fit eingesetzt wird.

- Nachfolgend wird eine Unterscheidung zwischen Aktivierung und  
15 Rauschen mittels Multi-Echo-fMRI dargestellt.

- Die Erkennung von physiologischem Rauschen (zum Beispiel verursacht durch Herzschlag) erfordert ein stationäres Frequenzspektrum, hinreichende zeitliche Auflösung und  
20 Vorkenntnisse über die räumlichen und zeitlichen Charakteristika des Rauschens. Erfindungsgemäß wird eine neue Methode zur Differenzierung zwischen BOLD-bezogenen Variationen und anderen Fluktuationen des MR-Signals (etwa verursacht durch thermisches Rauschen) vorgeschlagen, die  
25 völlig ohne Vorwissen über ein Stimulations-Paradigma auskommt. Die Methode basiert auf einer Single-Shot-Multiecho-Sequenz, wie der in dem Artikel von Posse, S. et al. PROC. ISMRM 1998, p. 299 dargestellten Turbo-PEPSI-Technik. Auf diese Veröffentlichung wird vollinhaltlich Bezug  
30 genommen.

Nach einer Signalanregung wird dessen Relaxationsverhalten in

äquidistanten Zeitabständen  $T_E$  aufgezeichnet. Dies wird mit einem zeitlichen Abstand von  $T_R$  Sekunden mehrfach wiederholt. In einem solchen Experiment bildet das Signal eines jeden Voxels ein 2-dimensionales Feld mit den Echozeiten  $T_E$  in der  
 5 einer Richtung (DTE) und den Wiederholungen im Abstand  $T_R$  in der anderen Richtung (DTR). Die Relaxation sei als monoexponentiell vorausgesetzt,  $S = S_0 \exp(-T_E/T_2^*) + g$ , mit einem Hardware-abhängigen Rauschen  $g$ , das wir in beiden Domänen, DTE und DTR, als weiß ansehen können. Die Werte  $S_0$  und  $T_2^*$  sind konstant in DTE, aber variieren in DTR:  $S_0$  etwa durch Hardware-Instabilitäten oder Blutflußeffekte und  $T_R$  etwa aufgrund der Probanden-Stimulation. Variationen in  $T_2^*$  zeigen Änderungen im lokalen Blutfluß. Für relativ kleine Änderungen  $\Delta S_0$  und  $\Delta T_2^*$  lassen sich die Signaländerungen wie  
 10 folgt formulieren:

$$\frac{\Delta S}{S_0} = \left\{ \left[ \left( \frac{T_E}{T_2^*} \right)^2 \left( \frac{\sigma(\Delta T_2^*)}{T_2^*} \right)^2 + \left( \frac{\sigma(\Delta S_0)}{S_0} \right)^2 - 2 \frac{T_E}{T_2^*} \frac{\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle}{S_0 T_2^*} \right] e^{-2T_E/T_2^*} + \left( \frac{\sigma(g)}{S_0} \right)^2 \right\}^{1/2}, \quad [1]$$

wo  $\langle A \rangle$  and  $\sigma(A)$  dem Mittelwert und der Standardabweichung  
 20 einer Größe  $A$  in DTR entsprechen. Eine weitere Analyse hängt von der aktuellen Größe der verwendeten Terme in [1] ab. Es ist zweckmäßig, daß für die experimentellen Bedingungen  $\Delta S_0$  sowohl in den Ruhe- als auch in den Aktivierungsphasen vernachlässigbar ist (ausgenommen im sagittalen Sinus). Die  
 25 Größen  $\sigma(\Delta T_2^*)$  und  $\sigma(g)$  werden wie folgt bestimmt: (i) Anpassen des über die DTR gemittelten Signals an den monoexponentiellen Zerfall in Abhängigkeit von DTE zur Bestimmung von  $S_0$  und  $T_2^*$ ; (ii) Berechnung von  $\sigma(\Delta T_2^*)$  und  $\sigma(g)$  für jedes Voxel und jedes  $T_E$  und Mittelung dieser Werte



über die interessierende Region (ROI); (iii) Anpassen von [1] mit  $\Delta S_0 = 0$  an diese Werte als Funktion von  $T_E$ . Dies ist möglich, weil sich lokale Gehirnaktivierung in einem Anstieg von  $T_2^*$  zeigt, der eine charakteristische  $T_E$ -Abhängigkeit, proportional zu  $T_E e^{-T_E/T_2^*}$  aufweist, wogegen der Beitrag des weißen Rauschens nicht von  $T_E$  abhängt (s. Abbildungen). Die  $T_E$ -Abhängigkeit des Signals außerhalb des Gehirns wird durch eine Konstante genähert. Als Validierung dieser Methode wird der Beitrag weißen Rauschens mit dem Rauschen außerhalb des Gehirns verglichen, unter Beachtung, daß  $\sigma(g)$  außerhalb des Gehirns reduziert ist. Für eine Gauß-Verteilung beträgt dieser Reduktionsfaktor 0.6028.

Visuelle Stimulationsexperimente an 4 gesunden Personen wurden durchgeführt auf einem Siemens Vision-1,5-Tesla-Scanner. Mit einer Mehrschicht-Turbo-PEPSI-Sequenz wurden 12 EPI-Bilder (Matrixgröße: 64 x 32 Pixel, Pixelgröße: 3 x 6 mm<sup>2</sup>) eines einzelnen FID, 90° Flipwinkel zu Echozeiten von 12 bis 228 ms akquiriert. Eine konventionelle Korrelationsanalyse mittels des Softwarepakets Stimulate wurde durchgeführt unter Verwendung eines Boxcar-Referenzvektors.

Fig. 4 zeigt  $\Delta S$  aus verschiedenen Voxeln gemittelt über einige wenige ROIs als Funktion von  $T_E$  für 2 repräsentative Personen. Die Variabilitäten aller Werte über ROIs waren klein (10-20%). Die ROIs lagen im visuellen Kortex (vc), im Motor-Kortex (mc), in der weißen Substanz (wm) und außerhalb des Gehirns unter Umgehung von als Geisterbildern (out) bezeichneten Bereichen außerhalb des Gehirns. Die Filterergebnisse von [1] sind in der Tabelle zusammengefaßt, wo den abgekürzten ROI-Bezeichnungen die Anzahl der Voxel

eingeklammert folgt, ist der mittlere Korrelationskoeffizient über eine ROI,  $\sigma(g)$  der ROI außerhalb des Gehirns normalisiert auf das mittlere  $S_0$  der inneren ROIs, und die Fehler in allen Werten sind definiert als eine Standardabweichung.

Tabelle 1

ROI	$\xi$	$\sigma(\Delta T_2^*)/T_2$ (%)	$\sigma(g)/S_0$ (%)
vc(20)	$0.62 \pm 0.21$	$4.3 \pm 0.1$	$0.75 \pm 0.05$
mc(20)	$-0.11 \pm 0.14$	$0.26 \pm 0.16$	$0.79 \pm 0.05$
wm(21)	$-0.009 \pm 0.19$	$-0.001 \pm 51$	$0.93 \pm 0.07$
out(21)	$-0.19 \pm 0.11$	not fitted	$0.66 \pm 0.01$
vc(28)	$0.67 \pm 0.12$	$3.6 \pm 0.1$	$0.42 \pm 0.07$
mc(32)	$-0.22 \pm 0.14$	$0.6 \pm 0.8$	$0.72 \pm 0.06$
wm(32)	$-0.29 \pm 0.06$	$0.4 \pm 1.2$	$0.64 \pm 0.06$
out(38)	$-0.12 \pm 0.25$	not fitted	$0.45 \pm 0.01$

- 10 Bei allen Personen war der Wert von  $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$  in den aktivierten Voxeln signifikant erhöht, wogegen es in den nicht-aktivierten Voxeln zu keiner signifikanten Abweichung von 0 kam. Daher ist dieser Wert deterministisch mit einer vernachlässigbaren stochastischen Komponente.

Folglich kann  $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$  ebenso gut als Indikator für regionale Gehirnaktivität benutzt werden wie

Korrelationskoeffizienten einer konventionellen Korrelationsanalyse. Im Gegensatz zu letzter, zeigt

- 20  $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$  aber für jeden beliebigen Stimulationsverlauf Gehirnaktivität an, so daß eine Kenntnis eines Paradigmas nicht erforderlich ist. Die geringe Variabilität dieses Wertes über die ROIs läßt vermuten, daß die Ergebnisse für individuelle Voxel ähnlich zu den hier präsentierten sind.

- 25 Dies erlaubt die Erstellung von  $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$ -Maps. Das Niveau

des  $T_E$ -unabhängigen weißen Rauschens liegt sehr niedrig, was vermuten läßt, daß es von der Hardware herrührt. Das  $S_0$ -Rauschen ist so klein, daß eine genauere Untersuchung des  $S_0$ -Rauschens wegen vorhandenem weißen Rauschen schwierig ist.

5

Die Erfindung sieht eine Methode zur Unterscheidung zwischen einer Aktivierung, insbesondere einer Hirnaktivierung, und Rauschen vor, wobei keine Korrelationsanalyse erforderlich ist. Selbstverständlich kann die Erfindung auch in

10 Kombination mit einer Korrelationsanalyse, wie beispielsweise einer Berechnung von Korrelationskoeffizienten, Z-Scores, oder einer Anwendung des t-Tests, eingesetzt werden, um auf diese Weise aufgefundene Ergebnisse zu überprüfen. Eine Korrelationsanalyse mit zwei verschiedenen Messungen, von  
15 denen eine mit Stimulation und die andere ohne Stimulation erfolgt, ist jedoch nicht erforderlich. Eine Einbeziehung einer Korrelationsanalyse, bei der Korrelationskoeffizienten zwischen dem Zeitverlauf der Stimulation („Referenzvektor“) und Signaländerungen in Pixeln des Bildes ermittelt werden,  
20 kann jedoch zu Vergleichszwecken herangezogen werden.

Hierbei aufgefundene hohe Werte des Korrelationskoeffizienten können als Aktivitätsindikator betrachtet und beispielsweise bei einer graphischen Wiedergabe der Meßdaten in  
25 Schichtbildern oder Volumenbildern als zusätzliche Information wiedergegeben werden.

Die Erfindung eignet sich insbesondere für Einsätze in Gebieten, in denen komplizierte Aktivierungen erfolgen.

30 Deshalb ist das erfindungsgemäße Verfahren und der erfindungsgemäße Computer insbesondere zur Analyse von höheren kognitiven Gehirnfunktionen wie Emotionen, Gedächtnis und Imagination geeignet.

Die Erfindung ist mit einer Vielzahl von Vorteilen verbunden. Hierzu gehört eine Optimierung der Meßempfindlichkeit für eine quantitative Messung der Relaxationszeit und der qualitativen Relaxationszeitänderung. Hierdurch ist es möglich, eine Bildgebung mit höchstmöglicher Bandbreite (kürzester Kodierungszeit) für geringstmögliche räumliche Verzerrung zu verwenden und durch eine Messung einer optimalen Zahl von Kodierungen nach Signalanregung eine maximale Meßempfindlichkeit zu erzielen.

Das Auswerteverfahren kann in Echtzeitmessungen eingesetzt werden, um die Relaxationsänderungen unmittelbar zu analysieren.

Die erfindungsgemäßen Auswertungsverfahren sind ferner besonders vielseitig. Es hat sich als zweckmäßig herausgestellt, eine Summation oder, was noch vorteilhafter ist, eine gewichtete Summation einzusetzen, was gegenüber einer Kurvenanpassung mit einer größeren Geschwindigkeit und ohne Verlust an Meßempfindlichkeit erfolgen kann. Eine Summation, beziehungsweise eine gewichtete Summation, hat den Vorteil, daß sie ein besonders robustes Auswerteverfahren darstellt.

Bei allen Versuchspersonen zeigte sich eine starke Aktivierung im primären visuellen Kortex ( $V_1$ ) und in benachbarten Bereichen. Die beobachteten Änderungen im mit TURBO-PEPSI gemessenen funktionalen Signal betragen bis zu 10 %, abhängig von der Relaxationszeit  $T_2^*$ , der Lage und von der jeweiligen Versuchsperson.

Die Anregung hat ein Maximum in der Nähe von  $TE = T_2^*$ . Bei

einem Vergleich von EPI und TURBO-PEPSI-Bildern mit  $TE = 72,5$  ms wurden sehr ähnliche Aktivierungsbilder ermittelt.

Der Empfindlichkeitsgewinn ist insbesondere für

- 5 Echtzeitmessungen vorteilhaft, weil auch bei wenigen Meßwerten eine Änderung der Relaxation wirksam ermittelt werden kann. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch Multiecho-Erfassung des Unterschiedssignals eine optimale Empfindlichkeit bei verschiedenen Magnetfeldstärken erzielt
- 10 wird.

Außerdem ist die Erfindung sowohl bei Echo-Planar-Bildgebung (Echo-Planar-Imaging EPI), bei phasenkodierten Bildgebungsmethoden als auch bei spektroskopischen

15 Bildgebungsmethoden einsetzbar.

Die dargestellten Beispiele erläutern den Computer sowie das Auswerteverfahren anhand von NMR-Messungen am menschlichen Gehirn. Selbstverständlich können sowohl der Computer als

20 auch der Kernresonanztomograph ebenso wie das Auswerteverfahren auch zur Untersuchung von anderen Proben lebenden oder nicht lebenden Materials eingesetzt werden.

## Patentansprüche

1. ~~Computer zur Auswertung von Daten aus kernmagnetischer~~  
5 ~~Resonanz, wobei die Daten wenigstens ein~~  
~~Relaxationssignal einer Probe enthalten, d a -~~  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,  
daß der Computer mit wenigstens einem Auswertemittel  
arbeitet, das die Daten in wenigstens zwei Anteile mit  
einer voneinander verschiedenen Abhängigkeit von einer  
Echozeit  $T_E$  separiert.
- 10
2. ~~Computer nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -~~  
~~ke n n z e i c h n e t, daß das Auswertemittel~~  
15 ~~die Daten in wenigstens einen Anteil separiert, der von~~  
~~einer Echozeit  $T_E$  abhängt und in wenigstens einen~~  
~~anderen Bestandteil, der nicht von der Echozeit  $T_E$~~   
abhängt und wobei das Auswertemittel die Signale, die  
von der Echozeit  $T_E$  abhängen, als Aktivierungssignale  
erfaßt.
- 20
3. Kernresonanztomograph, d a d u r c h g e -  
k e n n z e i c h n e t, daß er wenigstens einen  
Computer nach einem der Ansprüche 1 oder 2 enthält.
- 25
4. ~~Verfahren zur Auswertung von Daten aus der~~  
~~kernmagnetischer Resonanz, wobei wenigstens ein~~  
~~Relaxationssignal einer Probe ermittelt wird,~~  
d a d u r c h g e k e n n z e i c h -  
30 n e t, daß die Daten in wenigstens zwei Anteile mit  
einer voneinander verschiedenen Abhängigkeit von einer  
Echozeit  $T_E$  separiert werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t, daß  
Intensitätswerte der gemessenen Daten erfaßt und in  
wenigstens zwei voneinander verschiedene Abhängigkeiten  
5 von der Echozeit  $T_E$  separiert werden.
6. Verfahren nach Anspruch 5, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t, daß ein Ausmaß  
einer statistischen Variation der Intensitäten erfaßt  
wird.  
10
7. Verfahren nach Anspruch 6, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t, daß eine  
Standardabweichung der Intensitäten ermittelt wird.  
15
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,  
daß das Relaxationssignal in wenigstens einen Anteil,  
der von der Echozeit  $T_E$  abhängt und in wenigstens einen  
Anteil, der nicht von der Echozeit  $T_E$  abhängt,  
aufgeteilt wird.  
20
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, d a -  
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,  
25 daß wenigstens ein Signal ermittelt wird, das  
proportional zu  $T_E \exp(-T_E/T_2^*)$ , ist.
10. Verfahren nach Anspruch 9, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t, daß  $T_2^*$  mittels der  
30 Formel  $S = S_0 \exp(-T_E/T_2^*) + g$  ermittelt wird.
11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis  
10, d a d u r c h g e k e n n -

z e i c h n e t, daß statistische Schwankungen von  $\Delta T_2^*$  ermittelt werden.

12. ~~Verfahren nach Anspruch 11, d a d u r c h~~  
 5 ~~g e k e n n z e i c h n e t, daß eine~~  
 Standardabweichung  $\sigma(\Delta T_2^*)$  ermittelt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, d a d u r c h  
 10 ~~g e k e n n z e i c h n e t, daß ein Quotient~~  
 $\sigma(\Delta T_2^*)/T_2^*$  gebildet und als Maßstab für eine Aktivität  
 erfaßt wird.

14. ~~Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis~~  
 15 ~~13, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß eine statistische Abweichung~~  
~~einer Startintensität  $S_0$  ermittelt wird.~~

15. ~~Verfahren nach Anspruch 14, d a d u r c h~~  
 20 ~~g e k e n n z e i c h n e t, daß eine~~  
 Standardabweichung  $\sigma(\Delta S_0)$  ermittelt wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, d a d u r c h  
 25 ~~g e k e n n z e i c h n e t, daß ein Quotient~~  
 $\sigma(\Delta S_0)/S_0$  ermittelt wird.

17. ~~Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis~~  
 30 ~~16, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß eine statistische Schwankung~~  
 von einem Rauschsignal  $g$  ermittelt wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, d a d u r c h  
 g e k e n n z e i c h n e t, daß eine



Standardabweichung  $\sigma(g)$  von  $g$  gebildet wird.

19. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 18, d a d u r c h g e k e n n -

z e i c h n e t, daß die aufgenommenen Daten in einem wenigstens zweidimensionalen Feld erfaßt werden, wobei eine Feldachse (DTE) Echozeiten  $T_E$  erfaßt und wobei eine andere Feldachse (DTR) Wiederholungen von Anregungen in einem zeitlichen Abstand von  $T_R$  wiedergibt.

20. Verfahren nach Anspruch 19, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß  $\sigma(\Delta T_2^*)$  und  $\sigma(g)$  durch nachfolgende Schritte bestimmt werden:

- (i) Anpassen von über DTR gemittelten Signalen an einen exponentiellen Zerfall in Abhängigkeit von DTE und Bestimmung von  $S_0$  und  $T_2^*$ ;
- (ii) Berechnung von  $\sigma(\Delta T_2^*)$  und  $\sigma(g)$  für mehrere Voxel und verschiedene  $T_E$  mit anschließender Mittelung dieser Werte über wenigstens eine zu untersuchende Region (ROI);
- (iii) Anpassen von

$$\frac{\sigma(\Delta S)}{S_0} = \left\{ \left[ \left( \frac{T_E}{T_2^*} \right)^2 \left( \frac{\sigma(\Delta T_2^*)}{T_2^*} \right)^2 + \left( \frac{\sigma(\Delta S_0)}{S_0} \right)^2 - 2 \frac{T_E}{T_2^*} \frac{\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle}{S_0 T_2^*} \right] e^{-2T_E/T_2^*} + \left( \frac{\sigma(g)}{S_0} \right)^2 \right\}^{1/2}$$

und Ermittlung von  $\sigma(\Delta S/S_0)$  als Funktion von  $T_E$ .

21. Verfahren nach Anspruch 20, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß bei Anpassen von  $\sigma(\Delta S)/S_0$  der Ausdruck  $\langle \Delta S_0 \Delta T_2^* \rangle = 0$  gesetzt wird.

## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft einen Computer zur Auswertung von  
5 Daten aus der kernmagnetischen Resonanztomographie, wobei die  
Daten wenigstens ein Relaxationssignal einer Probe enthalten.

10 Erfindungsgemäß wird der Computer so gestaltet, daß der  
Computer mit wenigstens einem Auswertemittel arbeitet, das  
die Daten in wenigstens zwei Anteile mit einer voneinander  
verschiedenen Abhängigkeit von einer Echozeit  $T_E$  separiert.

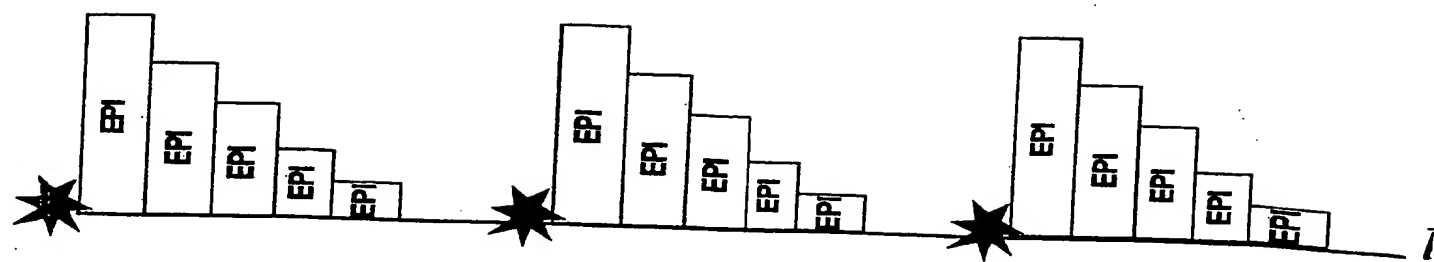


Fig.1

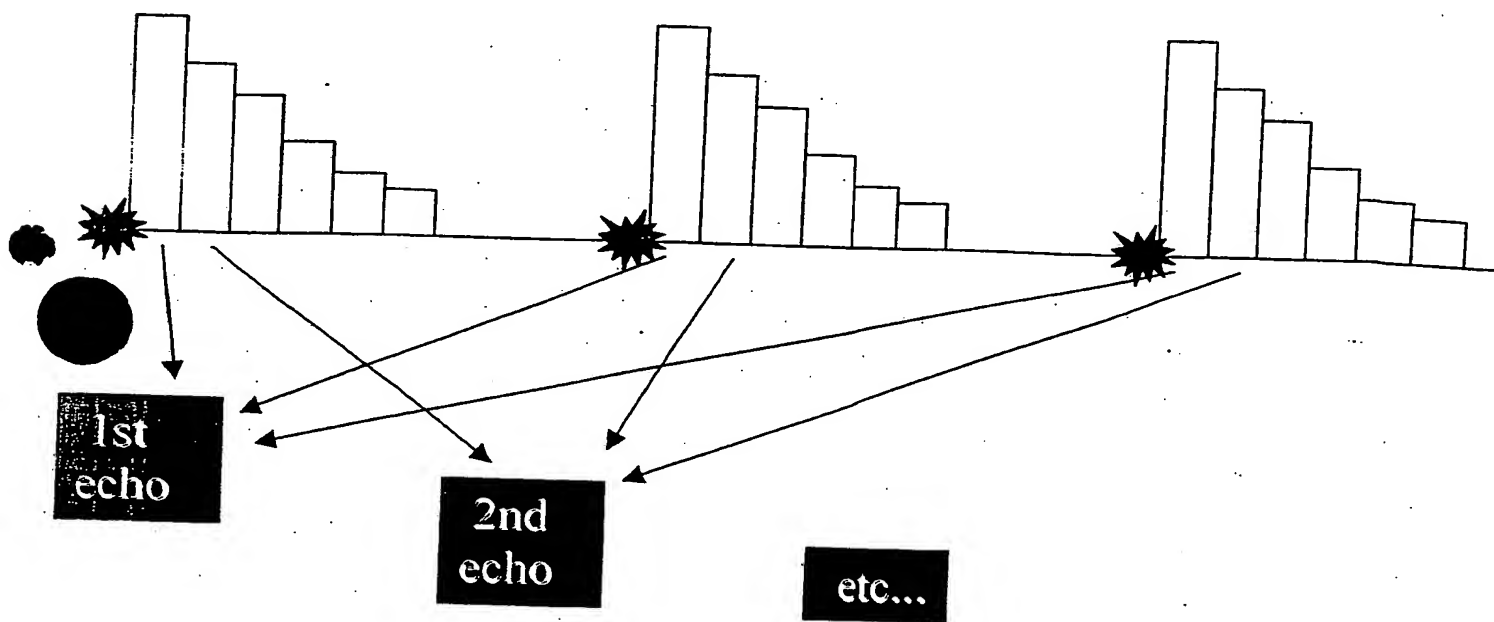


Fig. 2

$$\sigma(s)_{TE} = \text{[Graph 1]} + \text{[Graph 2]} + \text{[Graph 3]}$$

The equation shows the total signal  $\sigma(s)$  at time  $TE$  as the sum of three components:

- Graph 1:** A curve that starts at a maximum value and decays exponentially towards zero.
- Graph 2:** A curve that starts at zero, rises to a peak, and then decays towards zero.
- Graph 3:** A constant horizontal line representing a steady-state signal.

Fig.3

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**